

Т. А. Ковальчук, аспирант; Н. М. Кузьменок, доцент

СИНТЕЗ NH-ПИРАЗОЛОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СПОСОБНОСТИ К СОЛЕОБРАЗОВАНИЮ

The results of research on the NH-pyrazole synthesis by 3-(2-arylvinyl)-1-tosylpyrazole detosylation are given in this article. There are established that obtained compounds can form salts with mineral acids and are acylated both as free bases and salts.

Соединения, содержащие гетероциклическое ядро пиразола, довольно ограничено представлены в природе, однако благодаря своим интересным свойствам, в том числе биологической активности, производные пиразола широко используются в медицине, сельском хозяйстве и промышленности [1].

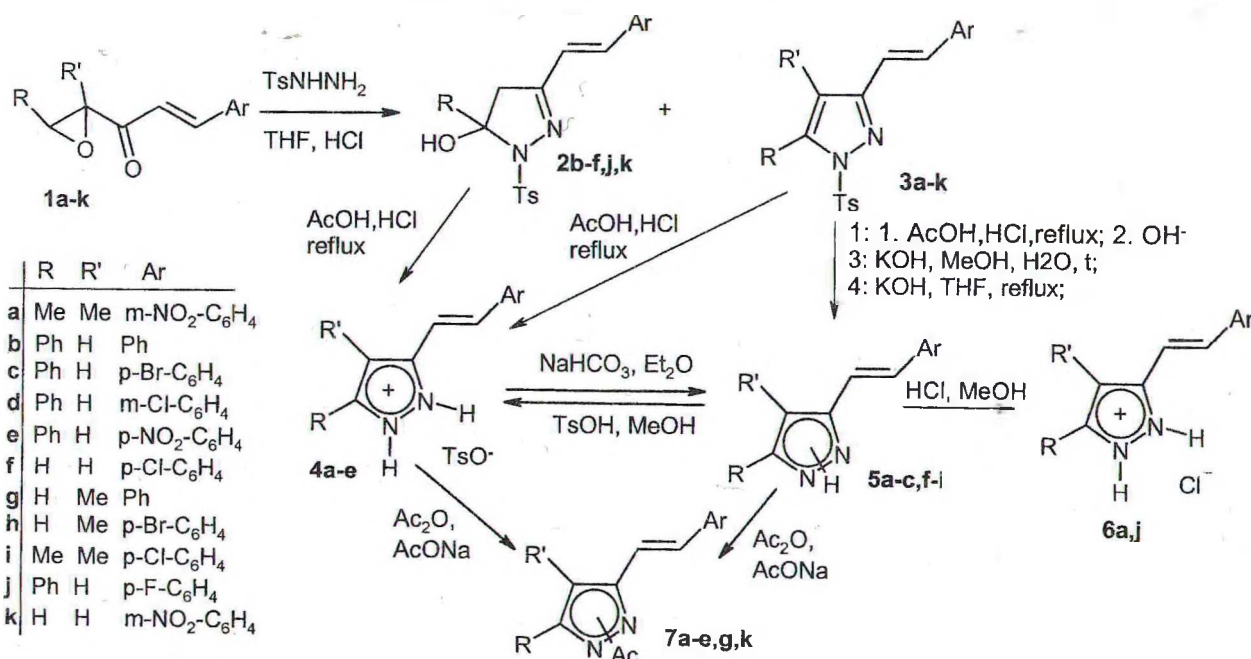
Совместное присутствие «пиррольного» и «пиридинового» атомов азота в цикле пиразола обуславливает его способность образовывать различного рода комплексы и соли как с органическими, так и с неорганическими реагентами [2, 3]. Исследования комплексных соединений на основе производных пиразола иллюстрируют обширные возможности последних как полидентантных лигандов [3, 4]. Анионные пиразолаты зачастую действуют как мостики между двумя металлами [3]. В свою очередь, соли пиразола находят различные области применения, например как противомикробные препараты [5], гербициды [6], цветные пигменты [7], в качестве реагентов в органическом синтезе [8].

Ранее нами была изучена реакция 3-арил-1-(2-R'-3-R-оксиран-2-ил)-проп-2-ен-1-онов (1) с тозилгидразином в условиях кислотного катализа. Как оказалось, проведение реакции в тетрагидрофуране приводит к 3-(2-арилвинил)-5-гидрокси-5-R-1-тозил-2-пиразолинам (2) и 3-(2-арилвинил)-4-R'-5-R-1-тозил-1H-пиразолам (3).

Целью настоящей работы является синтез NH-пиразолов детолизированием синтезированных ранее N-тозилзамещенных производных 2, 3 и изучение способности полученных веществ к солеобразованию с минеральными кислотами.

Установлено, что снятие тозильной группы осуществляется и в кислых, и в щелочных условиях. Так, при кипячении дигидропиразолов 2b,e и пиразолов 3a,c,d в смеси уксусной и соляной кислот образуются пиразолий гидро-толуолсульфонаты (4a-e) с выходом 94-98%. Если в этом эксперименте отгонке растворителя предшествует водно-щелочная обработка реакционной смеси, то выделяются свободные NH-пиразолы (5f,g). Последние также получены обработкой водным раствором щелочи солей 4a-c, однако выходы в этом случае существенно ниже.

Реакция детолирования пиразолов 3 также осуществлена и в щелочных условиях. При этом использование водно-спиртового раствора щелочи приводит к выделению NH-пиразолов 5g-i. По другой методике детолирование осуществлялось путем кипячения 1-тозилпиразолов 3 с избытком KOH в тетрагидрофуране или в смеси пиридин : тетрагидрофуран (1 : 10). В отличие от пиразолов 3 пиразолины 2 в этих условиях подвергаются осмолению.



В табл. 1 приведены условия детоцилирования соединений 2 и 3 и выходы соответствующих NH-пиразолов 5 под действием различных реагентов.

Таблица 1
Сравнение методик детоцилирования

| № | Субстрат | Реагенты | T, °C | Время, ч | Выход, % |
|---|----------|----------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|----------|
| 1 | 2, 3 | 1. AcOH, HCl 2. NaHCO ₃ / NaOH | 65 или T _{кип} | 10–15 | 70–79 |
| 2 | 4 | NaHCO ₃ , Et ₂ O | – | – | 46–61 |
| 3 | 3 | KOH, H ₂ O, спирт | 50–60 | 6–10 | 51–64 |
| 4 | 3 | KOH, THF (THF/пиридин) | T _{кип} | 6–10 (1/4–1/2) | 76–81 |

Полученные NH-пиразолы 5a–b,j были переведены с количественными выходами в соответствующие гидрохлориды 6a,j и гидротолуолсульфонаты 4a,b при обработке соляной [9] и *n*-толуолсульфокислотами в метаноле.

Синтезированные соли 4 и NH-пиразолы 5 могут использоваться в качестве исходных субстратов для синтеза N-ацилпиразолов. Так, действием уксусного ангидрида в присутствии ацетата натрия как на пиразолы 5, так и на соли 4 получены 1-ацетилпроизводные 7a–e,g,k.

Строение всех синтезированных соединений доказано на основании данных ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопии (табл. 2).

Пиразолы 5 характеризуются наличием в ИК-спектрах полосы средней интенсивности при 3165–3350 см⁻¹, отвечающей валентным колебаниям связи N–H. В ¹H ЯМР-спектрах данных соединений сигналы протонов кратной связи по сравнению со спектрами соответствующих 1-тозилпиразолов смещаются в сильное поле и сближаются, в случае пиразолов 5a,c проявляются синглетом.

Особенностью ИК-спектров синтезированных солей 4 и 6 является широкая полоса поглощения в области 2800–2500 см⁻¹, соответствующая колебаниям ≡N⁺–H. Малая растворимость данных соединений в хлороформе обуславливает трудность записи их ¹H ЯМР-спектров. При этом сигналы всех протонов проявляются в уширенном виде. Сигнал метильных протонов тозилатной группы солей 4 смещается в сильное поле по сравнению со спектрами пиразолов 3, а сигнал, соответствующий протону в положении 4 пиразольного цикла соединений 4d,e, смещается в слабое поле.

Следует отметить, что введение в азольный цикл ацетильной группы приводит к сдвигу сигналов всех протонов в слабое поле по сравнению с тозил- и NH-пиразолами. Полоса поглощения карбонильной группы пиразолов 7 в ИК-спектре находится при 1721–1730 см⁻¹.

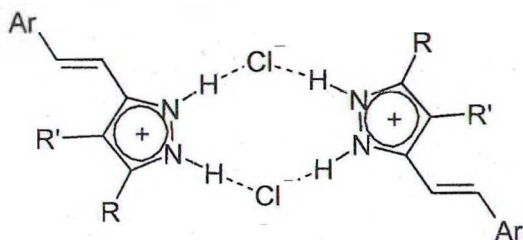
Таблица 2
Физико-химические и спектральные характеристики на примере соединений 4a–7a

| Соединение | R | R' | Ar | T _{пл} , °C | Выход, % | ИК-спектр (KBr) ν _{max} , см ⁻¹ | Спектр ЯМР ¹ H (CDCl ₃ , 400 МГц) δ, м. д. (интегральная интенсивность, мультиплетность сигнала, КССВ, Гц, отнесение сигнала) |
|------------|----|----|--------------------------------------------------|----------------------|-----------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4a | Me | Me | m-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 246 (p.) | 97 99* | 2800–2500 (NH ⁺), 1600, 1531, 1350, 1229, 1153 | – |
| 5a | Me | Me | m-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 183–186 | 46** | 3350 (NH), 1525, 1351, 968 | 2,14 (3H, с., 4-CH ₃ -гет.), 2,26 (3H, с., 5-CH ₃ -гет.), 7,13 (2H, с., CH=CH), 7,50 (1H, м., C ₆ H ₄), 7,76 (1H, м., C ₆ H ₄), 8,10 (1H, м., C ₆ H ₄), 8,33 (1H, м., C ₆ H ₄) |
| 6a | Me | Me | m-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 185 (p.) | 99 | 2800–2450 (ш., NH ⁺), 1587, 1526, 1349, 967 | – |
| 7a | Me | Me | m-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 180–182 | 92 | 1731 (C=O); 1525, 1350 (NO ₂) | 2,13 (3H, д., J=0,5, 4-CH ₃ -гет.), 2,52 (3H, д., J=0,5, 5-CH ₃ -гет.), 2,72 (3H, с., CH ₃ -C=O), 7,14 (1H, д., J=16,4, CH=), 7,41 (1H, д., J=16,4, HC=), 7,54 (1H, м., C ₆ H ₄), 7,82 (1H, м., C ₆ H ₄), 8,13 (1H, м., C ₆ H ₄), 8,39 (1H, м., C ₆ H ₄) |

* Получено в реакции 5a с TsOH.

** Получено по методике 2.

Основываясь на литературных данных рентгеноструктурного анализа гидрохлоридов и гидробромидов 3(5)-метил-5(3)-фенил-, 3,5-диметил- и 3,5-дифенил-1H-пиразолов [10], для гидрохлоридов пиразола **6a,f** по аналогии можно предположить структуру димера E-конфигурации, где анионы хлора связывают пиразолиевые катионы через N-H...Cl водородные связи:



Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что N-тозилпиразолы могут использоваться для синтеза 3(5)-(2-арилвинил)-4-R²-5(3)-R¹-1H-пиразолов, их солей и N-ацилпроизводных.

Экспериментальная часть

3-(2-арилвинил)-4-R²-5-R-1H-пиразолий гидро-толуолсульфонаты 4a-e: 1 ммоль пиразолина **2** растворяют в 10 мл уксусной кислоты и добавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь выдерживают при 65°C или кипятят с обратным холодильником в течение 10–15 ч. Оранжевый раствор вакуумируют, маслянистый остаток разбавляют эфиром и откristаллизовывают соль **4**.

3(5)-(2-арилвинил)-4-R¹-5(3)-R-1H-пиразолы 5a-c,f-i: 1. Реакционную смесь после нагревания нейтрализуют водным раствором соды и гидроксида натрия. Через 6–8 ч отфильтровывают пиразол **5** и промывают водой.

2. Мелко измельченную соль **4** заливают водным раствором NaHCO₃ и экстрагируют диэтиловым эфиром. Упаривание последнего дает пиразол **5**.

3. Растворяют 1,5 ммоль пиразола **3** в 5 мл этанола и добавляют 3,5 мл 5%-ного водного раствора KOH. Смесь нагревают до 50–60°C в течение 6–10 ч. Затем отгоняют в вакууме спирт, разбавляют вдвое водой и экстрагируют эфиром (3×5 мл). Эфирные вытяжки объединяют, сушат Na₂SO₄. Затем откristаллизовывают пиразол **5**.

4. 1,5 ммоль пиразола **3** растворяют в 10 мл THF (или в 10 мл THF, содержащего 10% пиридина) и добавляют 1 г (0,2 г) KOH. Кипятят в течение 6–10 ч (15–30 мин). Отфильтровывают осадок и упаривают THF. Из эфира (пиридина) кристаллизуют пиразол **5**.

Гидрохлориды 3-(2-арилвинил)-4-R²-5-R-1H-пиразола 6a,i: Растворяют при нагревании 0,5 ммоль пиразола **5** в 2 мл метилового спирта. Добавляют 0,1 мл концентрированной соляной ки-

слоты и перемешивают. Упаривают спирт и избыток кислоты. Получают кристаллическую соль **6**.

3-(2-арилвинил)-4-R²-5-R-1H-пиразолий гидро-толуолсульфонаты 4a,b: В метиловом спирте при слабом нагревании растворяют эквимолярное количество *n*-толуолсульфокислоты и пиразола **5**. Затем упаривают спирт и промывают остаток водой. Выделенную соль **4** сушат в вакууме.

1-ацетил-3(5)-(2-арилвинил)-4-R²-5(3)-R-1H-пиразолы 7a-e,g,k: 1 ммоль пиразола **5** или соли **4** заливают 3 мл уксусного ангидрида и добавляют 0,1 г безводного ацетата натрия. Выдерживают при 50°C в течение 5 ч и еще 10–20 ч без нагревания. Разбавляют водой вдвое и через 2 ч отфильтровывают пиразол **7a**.

Литература

1. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса: Т. 8. Азотсодержащие гетероциклы / Под ред. П. Г. Сэммса – М.: Химия, 1985. – 752 с.

2. Hoz A., Diez-Barra E., Pardo M.C., Declercq J. P., Germain G., van Meersche M., Elguero J. Comportement non aromatique d'azoles-1 etude de la reaction des pyrazoles N-substitues avec les esters acetyleniques // Tetrahedron, 1983. – Vol. 39. – № 13. – P. 2193–2200.

3. Trofimenko S. The coordination chemistry of pyrazole-derived ligands // Chem. Rev., 1972. – Vol. 72. – № 5. – P. 497–509.

4. Parkin G. Synthetic analogues relevant to the structure and function of zinc enzymes // Chem. Rev., 2004. – Vol. 104. – № 2. – P. 699–767.

5. Пат. 4207326 US, МКИ С 07 D 231/12; А 61 К 031/415; А 01 N 009/22. – Заявл. 21.05.79. Оpubл. 10.06.80. – 9 р.

6. Пат. 85108315 CN, МКИ С 07 D 231/12; А 01 N 43/56 – Заявл. 07.11.1985; Оpubл. 13.05.1987.

7. Пат. 3544574 DE, МКИ С 09 В 44/14; С 09 В 29/036; D 06 P 1/08; D 06 P 3/76; D 06 P 3/52; D 06 P 3/24. – Заявл. 17.12.1985; Оpubл. 10.07.1986. – 15 р.

8. Guadrado P., Gonzalez-Nogal A.M. Reactions of pyrazolium salts with silyllithium reagents. Regioselective synthesis of 5-silylated 3-pyrazolines // Tetrahedron Lett., 1998. – Vol. 39. – № 11. – P. 1449–1452.

9. Fernandez-Castano C., Foces-Foces C., Jagerovic N., Elguero J. The X-ray crystal and molecular structure of 3,5-di-tert-butylpyrazole hydrochloride at 200 K // J. Mol. Structure, 1995. – Vol. 355. – P. 265–271.

10. Foces-Foces C., Infantes L., Claramunt R.M., Lopes C., Jagerovic N., Elguero J. Solid-state structure of NH-pyrazolium hydrochlorides and hydrobromides by X-ray crystallography and ¹³C NMR // J. Mol. Structure, 1997. – Vol. 415. – P. 81–92.